

①② **FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**

- ④⑤ Date de publication du fascicule du brevet: 01.08.90 ⑥⑧ Int. Cl.⁵: **C 07 D 401/04**
⑦① Numéro de dépôt: 86400639.0
⑦② Date de dépôt: 25.03.86

⑥④ (Imidazolyl-4) piperidines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

③⑨ Priorité: 26.03.85 FR 8504496

④③ Date de publication de la demande:
15.10.86 Bulletin 86/42

④⑤ Mention de la délivrance du brevet:
01.08.90 Bulletin 90/31

④④ Etats contractants désignés:
BE CH DE FR GB IT LI LU NL

⑤⑥ Documents cités:
US-A-4 217 350

CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 80, no. 15, 15 avril 1974, page 389, abrégé 82801a, Columbus, Ohio, US; W. SCHUNACK: "Structure-action relationship of histamine analogs. 1. Histamine-like compounds with cyclized side chain" & ARCH. PHARM. (WEINHEIM, Ger.) 1973, 306(12), 934-42

⑦④ Titulaire: INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)

101, rue de Tolbiac
F-75654 Paris Cédex 13 (FR)

⑦⑤ Titulaire: UNIVERSITE DE CAEN
Esplanade de la Paix
F-14032 Caen (FR)

⑦⑥ Titulaire: SOCIETE CIVILE BIOPROJET
30, rue des Francs Bourgeois
F-75003 Paris (FR)

⑦⑦ Inventeur: Arrang, Jean-Michel Bat. 11-Res.
du Chateau de Courcelle 160 av. Gal. Leclerc
F-91190 Gif/Yvette (FR)

Inventeur: Garbarg, Monique
10 rue Théodore de Banville
F-75017 Paris (FR)

Inventeur: Lancelot, Jean-Charles Maurice
Le Bourg
F-14400 Tour en Bessin (FR)

Inventeur: Lecomte, Jeanne-Marie
30 rue des Francs-Bourgeois
F-75003 Paris (FR)

Inventeur: Robba, Max-Fernand
12 rue du Père Sanson
F-14000 Caen (FR)

Inventeur: Schwartz, Jean-Charles
9 Villa Seurat
F-75014 Paris (FR)

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

EP 0 197 840 B1

**⑦ Mandataire: Moncheny, Michel et al
c/o Cabinet Lavoix 2 Place d'Estienne d'Orves
F-75441 Paris Cedex 09 (FR)**

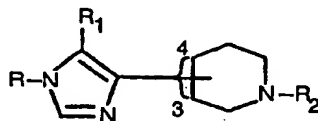
EP 0 197 840 B1

Description

La présente invention concerne des (imidazolyl-4) pipéridines, leur préparation et leur application en thérapeutique, liés à un mécanisme d'action nouveau.

On connaît d'après Arch. Pharm. 1973, 306(12), p. 934—42 (Chem. Abstr. 80, n° 15, 82 801a) des Imidazolyl-4 pipéridines non substituées, ayant l'activité connue de l'histamine elle-même et qui sont utilisables comme intermédiaires de synthèse dans la présente invention. Par ailleurs, US—A—4 217 350 décrit des dérivés oxo-2 imidazolyl-pipéridines utilisables notamment comme antihypertenseurs.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale

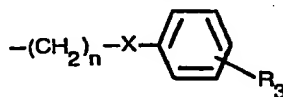


dans laquelle

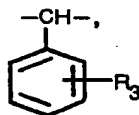
R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,

R représente un atome d'hydrogène ou le radical R₂, et

R₂ représente un groupe alkyle droit ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone; un groupe (benzimidazolonyl-1)-3 propyle; un groupe de formule

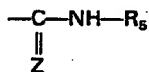


dans laquelle n est 0, 1, 2 ou 3, X est une liaison simple ou bien —O—, —S—, —NH—, —CO—, —CH=CH— ou



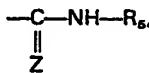
et

R₃ est H, CH₃, halogène, CN, CF₃ ou un groupe acyle —COR₄, R₄ étant un groupe alkyle droit ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou phényle pouvant porter un substituant CH₃ ou F; ou bien un groupe de formule



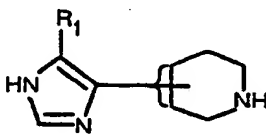
dans laquelle Z représente un atome O ou S ou un groupe divalent NH, N—CH₃ ou N—CN et R₅ représente un groupe alkyle droit ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone, cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone pouvant porter un substituant phényle, cycloalkyl (3 à 6 C)-alkyle (1 à 3 C linéaire ou ramifié), un groupe phényle pouvant porter un substituant CH₃, halogène ou CF₃, un groupe phényl-alkyle (1 à 3 C linéaire ou ramifié), un groupe naphthyle, adamantyle ou p-toluènesulfonyl, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Un groupe de composés préférés selon l'invention est constitué par les composés de formule générale I dans laquelle R₂ est un groupe de formule



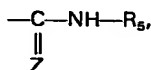
les symboles Z et R₅ ayant les significations données ci-dessus, et en particulier les composés dans lesquels Z est un atome O ou S ou un groupe NH.

Les composés de l'invention peuvent être préparés par réaction des (imidazolyl-4) pipéridines ou un de leurs dérivés alkylés de formule



EP 0 197 840 B1

dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule I, soit avec un dérivé halogéné R'_2X' , R'_2 ayant la même signification de R_2 sauf le groupe de formule



et X' désignant un halogène, soit, dans ce dernier cas, avec un dérivé de formule $Z=C=N-R_5$ dans laquelle Z et R_5 ont la même signification que dans la formule I, et le cas échéant, décomposition partielle du dérivé disubstitué (I; $R = R_2$) thermique ainsi préparé afin d'obtenir le dérivé monosubstitué correspondant (I; $R = H$).

Les composés de formule II sont connus et peuvent être préparés selon la méthode de Pyman (J. Chem. Soc. (1911) 99, p. 668).

La réaction avec le dérivé halogéné R'_2X' peut être effectuée de manière connue, par exemple par chauffage à des températures allant de 60 à 180°C, dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide et en présence d'un accepteur d'acide tel qu'un carbonate alcalin ou alcalino-terreux.

La réaction de condensation avec le dérivé de formule $Z=C=N-R_5$ (en particulier isocyanate et isothiocyanate lorsque Z est O et S respectivement) peut être effectuée de manière connue, par exemple à des températures allant de 80 à 130°C, au reflux dans un solvant neutre tel que le toluène.

La décomposition thermique des composés disubstitués (I; $R = R_2$) peut être effectuée par chauffage et sublimation à des températures généralement supérieures à 200°C (par exemple 200 à 240°C) et sous pression réduite.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

25

Exemple 1

[(Cyclohexylaminocarbothioyl)-1 piperidiny]-4-4 1H-imidazole

On porte au reflux pendant 2 heures 1,4 g (0,0092 mole) de (pipéridinyl-4)-4 1H-imidazole et 1,42 g (0,010 mole) d'isothiocyanate de cyclohexyle dans 100 cm³ de toluène anhydre. Le précipité formé après refroidissement est essoré, lavé à l'éther éthylique anhydre, séché et recristallisé dans le toluène. Poudre blanche. F(déc.) 170°C, p = 2 g. Rendement 74%.

Spectre IR (KBr): 3240 (NH). Bandes principales: 2920, 2840, 1520, 1440, 1350, 1330, 1250, 1175, 1090, 970, 830, 755 et 695 cm⁻¹.

Spectre de RMN: DMSO-d₆ δ H, imidazoles: 7,45 et 6,66 constante de couplage JH2-H5 = 0,90 Hz. δ NH: 7,13 et 7,05 ppm.

δ H pipéridine et cyclohexyle: 4,61, 4,16, 2,98, 1,76 et 1,20 ppm.

Les exemples 6, 7, 31, 45, 46, 57, 59 à 62 du Tableau 1 sont préparés de façon analogue.

40

Exemple 2

[(Cyclohexylamino-carbonyl)-1 piperidiny]-4-4 cyclohexylamino-carbonyl-1 1H-imidazole

On porte au reflux pendant 1 heure 1 g (0,0066 mole) de (pipéridinyl-4)-4 1H-imidazole et 1,73 g (0,013 mole) d'isocyanate de cyclohexyle dans 80 cm³ de toluène anhydre. Après refroidissement de la solution, les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther éthylique anhydre, séchés et recristallisés dans l'acétonitrile. F: 192°C, p = 1,8 g.

Rendement: 67,9%.

Spectre IR (KBr): 3390 et 3210 (NH), 1695 et 1610 (C = O).

Bandes principales: 3005, 2930, 2850, 1525, 1445, 1305, 1255, 1150, 1025, 970, 835 et 750 cm⁻¹.

Spectre de RMN: DMSO-d₆, δ H, imidazoles: 8,08 et 7,36 ppm.

δ NH: (doublets): 7,98 et 6,03 ppm.

δ H cyclohexyle et pipéridine: 4,00, 3,46, 2,68, 1,83 et 1,30 ppm.

Les exemples 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 et 21 du Tableau 1 sont synthétisés de façon analogue.

55

Exemple 3

[(Cyclohexylamino-carbonyl)-1 piperidiny]-4-4 1H-imidazole

0,6 g (0,0014 mole) de [(cyclohexylamino carbonyl)-1] piperidiny]-4-4 cyclohexylamino carbonyl-1 1H-imidazole obtenu selon l'exemple 2 sont chauffés à 220°C pendant 5 minutes puis sublimés sous 0,05 mmHg (6,5 Pa). Cristaux blancs. F = 166°C, p = 0,24 g. Rendement: 63%.

Spectre IR (KBr): 3200 (NH), 1610 (C = O). Bandes principales à 2920, 2850, 1530, 1440, 1365, 1235, 1140, 1015, 975, 825, 765 et 630 cm⁻¹.

Spectre de RMN: DMSO-d₆: δ H imidazole: 7,36 et 6,60 ppm.

NH: 5,91 et 6,00 ppm.

H cyclohexyl et piperidine: 3,90, 3,83, 2,56, 1,66 et 1,10 ppm.

Les exemples 8 à 11, et 58 (Tableau 1) sont préparés de façon analogue.

EP 0 197 840 B1

Exemple 4

[(Cyclopropyl-carbonyl-4 phenyl)-1 piperidiny-4]-4 1H-imidazole

3 g (0,019 mole) de (pipéridinyl-4)-4 1H-imidazole et 3,39 g (0,016 mole) de γ -chloro-p.fluorobutyrophénone sont agités dans 70 cm³ de diméthylformamide pendant 5 minutes, puis on ajoute 4 g (0,037 mole) de carbonate de sodium et 0,2 g (0,0012 mole) d'iodure de potassium et on porte la solution à 160°C pendant 3 heures. Après refroidissement, la solution est versée dans 200 cm³ d'eau et agité 1 heure. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Poudre jaunâtre. F = 198°C, p = 0,6 g. Rendement: 11%.

Spectre IR (KBr): 3070 (NH), 1640 (C = O), bandes principales à: 2920, 2820, 1595, 1385, 1230, 1100, 1035, 990, 830 et 765 cm⁻¹.

Spectre de RMN: DMSO-d₆ δ phényle: 7,86 et 6,95 ppm.

δ imidazole: 7,45 et 6,70 ppm.

δ (NH): 4,46 ppm. pipéridine: massif: 3,96, 3,33, 2,8 et 1,8 ppm.

δ cyclopropyle: 0,93 ppm.

Exemple 5

[(Propionyl-4 phenyl)-1 piperidiny-4]-4 1H-imidazole

3 g (0,019 mole) de (pipéridinyl-4)-4-1H-imidazole et 2,88 g (0,019 mole) de para-fluoropropiophénone sont agités dans 70 cm³ de diméthylformamide pendant 5 minutes. On ajoute 4 g (0,037 mole) de carbonate disodique et 0,2 g (0,0012 mole) d'iodure de potassium et on porte la solution à 160°C pendant 3 heures. Après refroidissement, la solution est versée dans 200 cm³ d'eau et agitée pendant 1 heure. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile.

Poudre jaune, F = 210°C. Rendement: 13%.

Les exemples 22, 23, 24, 25 et 26 du Tableau 1 sont préparés de façon analogue.

Exemple 27

p-Fluorobenzyl-1 (imidazolyl-4)-4 piperidine

Une solution de 1,5 g d'(imidazolyl-4)-4 pipéridine dans 75 cm³ de diméthylformamide est additionnée de 2 g de carbonate de potassium et de 1,5 g de chlorure de p-fluorobenzyle. On chauffe ensuite à 80°C avec agitation pendant 2 heures. On filtre et évapore le filtrat sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux blancs, F = 232°C.

Rendement: 70%, C₁₅H₁₆FN₃ (M = 259,02).

Les exemples 28 à 30, 32 à 44 et 47 à 56 du Tableau 1 sont préparés de façon analogue.

Les composés des exemples précédents ainsi que d'autres composés de formule I donnés à titre d'exemples sont rassemblés dans le tableau 1 suivant.

La pipéridine est en position 4 par rapport à l'imidazole dans les exemples 1 à 58, et en position 3 dans les autres exemples (*).

Les composés ont été purifiés soit à l'aide du solvant indiqué soit comme suit:

(a) Purification par sublimation à 240°C sous 0,05 mm (6,5 Pa).






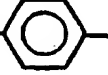
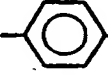

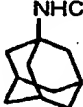

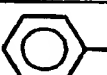
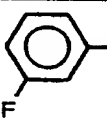
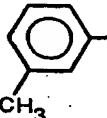
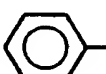
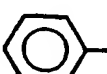
(b) Purification par sublimation à 210°C—220°C sous 0,05 mm.

(c) Purification par sublimation à 200°C sous 0,05 mm.

(d) Purification par sublimation à 200°C sous 0,05 mm.

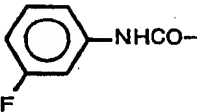
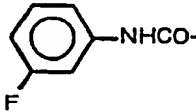
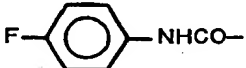
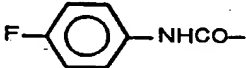
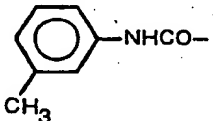
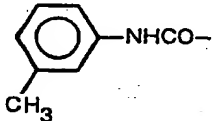
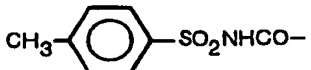
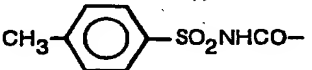
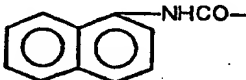

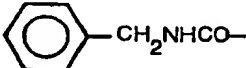
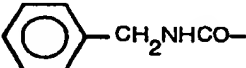
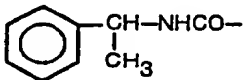
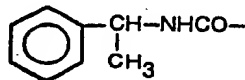
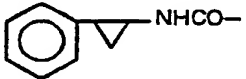
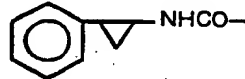
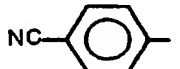
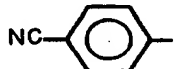
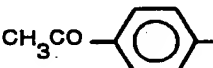
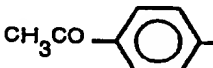
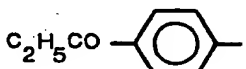
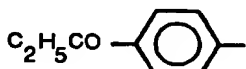
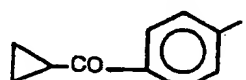
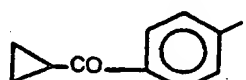
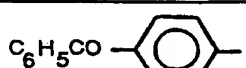
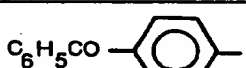
EP 0 197 840 B1

TABEAU 1

Ex. N°	R	R ₁	R ₂	Pt. de fusion (°C)	Rdt. (%)	Solvant de cristallisation
1	H	H	 -NH-CS-	170 (déc.)	74	toluène
2	 -NHCO-		 -NHCO-	192	67,9	acétonitrile
3	H	H	 -NHCO-	166	63	(b)
4	H	H	 -CO- 	198	11	acétonitrile
5	H	H	C ₂ H ₅ CO- 	210	13	acétonitrile
6	H	H	 -NHCS-	164	70	acétonitrile
7	H	H	 -NHCS-	142	32	toluène
8	H	H	 -NHCO-	150	34	(a)
9	H	H	 -NHCO-	120	47	(b)
10	H	H	 -NHCO-	138	43	(c)
11	H	H	 -NHCO-	118	26	(d)
12	CH ₃ NHCO-	H	CH ₃ NHCO-	178	57	toluène
13	 -NHCO-	H	 -NHCO-	178	58	toluène

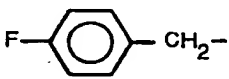
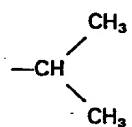
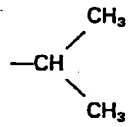
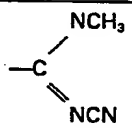
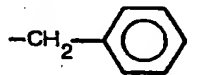
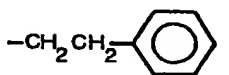
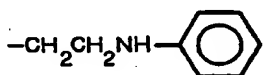
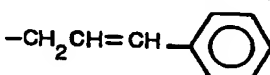
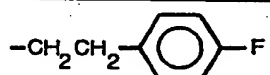
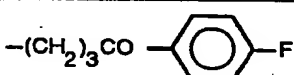
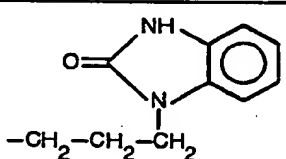
EP 0 197 840 B1

TABLEAU 1 (suite)

Ex. N°	R	R ₁	R ₂	Pt. de fusion (°C)	Rdt. (%)	Solvant de cristallisation
14		H		176	44	toluène
15		H		220	32	toluène
16		H		154	68	acétonitrile
17		H		260	52	toluène
18		H		154	64	toluène
19		H		156	72	toluène
20		H		142	83	toluène
21		H		220	60	toluène
22		H		214	12	toluène
23		H		182	17	acétone
24		H		218	24	acétonitrile
25		H		218	15	acétonitrile
26		H		172	24	acétone

EP 0 197 840 B1

TABLEAU 1 (suite)

Ex. N°	R	R ₁	R ₂	Pt. de fusion (°C)	Rdt. (%)	Solvant de cristallisation
27	H	H		232	70	acétonitrile
28	H	H	$-\text{CH}_3$	82	60	éther éthylique
29	H	H		158	65	acétate d'éthyle
30	H	CH ₃		192	70	acétonitrile
31	H	H		134	40	acétate d'éthyle
32	H	H		105	70	éther éthylique
33	H	H		103	75	éther éthylique
34	H	H		84	60	éther éthylique
35	H	H		138	75	acétate d'éthyle
36	H	CH ₃		182	40	acétonitrile
37	H	H		198	45	éther éthylique
38	H	CH ₃		176	55	acétonitrile

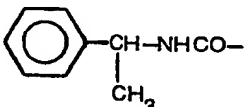
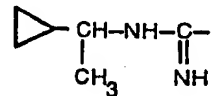
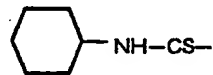
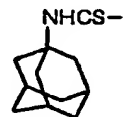

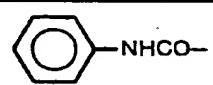
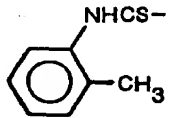
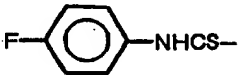
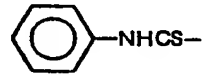
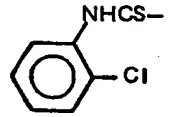
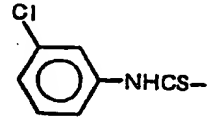
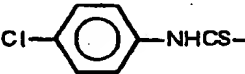
EP 0 197 840 B1

TABLEAU 1 (suite)

Ex. N°	R	R ₁	R ₂	Pt. de fusion (°C)	Rdt. (%)	Solvant de cristallisation
39	H	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	92	60	éther éthylique
40	H	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	112	75	acétate d'éthyle
41	H	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	96	70	éther éthylique
42	H	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{F-p})_2$	104	60	éther éthylique
43	H	CH ₃	CH ₃	186	70	éther éthylique
44	H	H	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \diagdown \\ \text{NHCH}_3 \end{array}$	206	50	acétate d'éthyle
45	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \diagdown \\ \text{NHCH}_3 \end{array}$	212	55	acétate d'éthyle
46	H	CH ₃	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	205	70	éther éthylique
47	H	CH ₃	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	229	75	éther éthylique
48	H	CH ₃	$-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	158	60	acétone
49	H	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	195	70	éther éthylique
50	H	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{F}$	152	60	acétonitrile
51	H	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	144	70	acétate d'éthyle
52	H	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	132	70	éther éthylique
53	H	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{p-F})_2$	132	75	éther éthylique


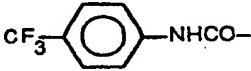
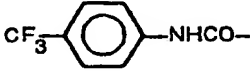
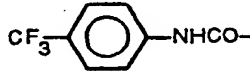




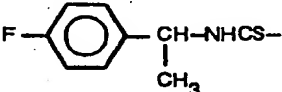
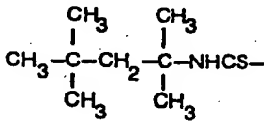
EP 0 197 840 B1

TABLEAU I (suite)

Ex. N°	R	R ₁	R ₂	Pt. de fusion (°C)	Rdt. (%)	Solvant de cristallisation
54	H	H		131	63	toluène
55	H	H		162	59	toluène
56*	H	H		214	92	acétonitrile
57*	H	H		140 (déc.)	65	acétonitrile
58*	H	H		212	77	acétonitrile
59*	H	H		135	40	acétonitrile
60	H	H		170	40	acétonitrile
61	H	H		162	61	acétonitrile
62	H	H		134	80	toluène
63	H	H		108	52	toluène
64	H	H		124	41	toluène
65	H	H		138	64	toluène

EP 0 197 840 B1

TABLEAU I (suite)

Ex. N°	R	R ₁	R ₂	Pt. de fusion (°C)	Rdt. (%)	Solvant de cristallisation	
66	H	H	 -CH ₂ -NHCS	178	72	acétonitrile	
67		H		192	76	acétonitrile	
68	H	H		107	35	sublimation 200°/0,05 mm	
69	H	H	 -CH(NHCO-) CH ₃	76	35	Sublimation 200°/0,05 mm	(a)
70	H	H	 -CH(NHCO-) CH ₃	86	40	Sublimation 210°/0,05 mm	(b)
71	H	H	 -CH(NHCS-) CH ₃	181	49	toluène	[R.S]
72	H	H	 -CH(NHCS-) CH ₃	139	41	toluène	[R.S]
73	H	H		131	37	acétonitrile	[R.S]
74	H	H		142	65	acétonitrile	

(a) isomère dextrogyre $\alpha_D = +35^\circ 33$

(b) isomère lévogyre $\alpha_D = -36^\circ 66$

EP 0 197 840 B1

Etude Pharmacologique

L'étude pharmacologique des composés de l'invention a permis de mettre en évidence pour la première fois, *in vitro* un blocage des récepteurs histaminergiques H_3 contrôlant la libération d'histamine cérébrale et, *in vivo*, une augmentation de la vitesse de renouvellement de l'histamine cérébrale, effets

5 établissant notamment une action psychotrope.

Les épreuves pharmacologiques réalisées ont été les suivantes:

I — Toxicité aiguë

La détermination de la mortalité chez la souris est observée à la suite de l'administration unique par

10 voie intra-veineuse de doses croissantes de composés à tester.

La D.L.₅₀ pour tous les composés étudiés est supérieure à 100 mg/kg (i.p.). Par exemple, celle du dérivé N° 1 est de 100 mg/kg au bout d'une heure.

II — Antagonisme de la stimulation par l'histamine des récepteurs H_3 contrôlant la libération de l'histamine

15 — 3H induite par dépolarisation de coupes de cerveau de rat

Le procédé décrit par Arrang et coll., (Nature 1983, 302: 838—837) est utilisé sur des coupes (0,3 mm d'épaisseur) de cortex cérébral de rats Wistar mâles (180—200 g) (IFFA-CREDO, France).

L'histamine exogène (à la concentration de 1 μM) produit une inhibition de libération d'environ 60%. Cet effet est progressivement réversé en présence des antagonistes H_3 ajoutés en concentrations

20 croissantes. La concentration de ces derniers pour laquelle l'effet de l'histamine exogène est réduit de moitié (CI₅₀) est déterminée et la constante apparente d'inhibition (Ki) est alors calculée suivant Cheng et Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099—3108) en tenant compte de la concentration efficace 50% de l'histamine (CE₅₀ = 0,13 μM). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 2 suivant. En outre, on a vérifié

25 sur certains composés que l'inhibition est bien surmontable en accroissant la concentration d'histamine exogène.

TABLEAU 2

Constantes Apparentes de Dissociation (Ki) de Divers Dérivés Comme Antagonistes de l'Histamine sur les Autorecepteurs H_3 du Cerveau du Rat

	Exemples N°	Ki (nM)
30	1	5
	2	26
35	3	41
	4	37
40	7	30
	9	170
	10	23
45	11	52
	16	84
50	20	22
	39	500
	40	67
55	56	10
	57	12
60	58	40

III — Effets des antagonistes H_3 sur la vitesse de renouvellement de l'histamine cérébrale

La vitesse de renouvellement de l'histamine dans le cortex cérébral de rat a été estimée par l'étude de la décroissance du taux de l'histamine après blocage de sa synthèse par l' α -fluor méthylhistidine (α -FMH),

65 un inhibiteur irréversible de son enzyme de synthèse, l'histidine décarboxylase.

EP 0 197 840 B1

Des rats mâles de 80 à 100 g reçoivent par voie intrapéritonéale l' α -fluorométhylhistidine et le composé à tester, simultanément, chacun à la dose de 20 mg/kg. Une heure plus tard, les animaux sont sacrifiés et le cortex cérébral rapidement prélevé et homogénéisé dans 10 volumes de sucrose 0,32 M. L'homogénat ainsi obtenu est soumis à deux centrifugations successives, la première à 10^4 g.mn et la deuxième à 2.10^5 g.mn pour faire sédimenter la fraction enrichie en synaptosomes (Whittaker, Michaelson et Kirkland, Biochem. J., 1967, 90, 293—305). Après resuspension et traitement par ultrasons de cette fraction dans 10 volumes de tampon phosphate (K_2/K) 20 mM, pH 7,8, une partie aliquote est congelée pour dosage ultérieur de l'activité de l'histidine décarboxylase (Baudry, Martres et Schwartz, J. Neurochem., 27, 1301—1309, 1973), une autre partie est chauffée 10 minutes à 95°C puis centrifugée à 10^4 g \times mn. L'histamine endogène est dosée dans le surnageant par un dosage radioenzymatique qui permet de transformer l'histamine en N-télé-méthylhistamine tritiée grâce à une enzyme purifiée à partir de reins de rat, l'histamine-N-méthyltransférase et à un donneur de radical méthyle tritié, la S-adénosyl-méthionine. La N-télé-méthylhistamine ainsi formée est sélectivement extraite en milieu alcalin, dans du chloroforme avant mesure par scintillation liquide du produit tritié (Taylor et Snyder, J. Pharmacol. Exp. Ther., 137, 619—633, 1971). La vitesse de renouvellement de l'histamine est calculée à partir de la différence entre ses taux avant et après administration d' α -fluorométhylhistidine.

Chez les témoins celles-ci correspondent à 15 ng/g/h contre environ 30 ng/g/h après traitement par un antagoniste des récepteurs H_3 (Tableau 3).

De plus le dérivé de l'exemple N°1 administré seul à la dose de 20 mg/kg induit une baisse significative du taux d'histamine de la fraction synaptosomale.

TABLEAU 3
Effets des Exemples N° 1 et 3 sur la Vitesse de Renouvellement de l'Histamine Dans la Fraction Synaptosomale (P_2) de Cortex Cerebral de Rat

Traitement	Histamine	Depletion par α -FMH
Véhicule	51,6 \pm 3,0	0
α -FMH (20 mg/kg)	37,1 \pm 2,7	14,5 \pm 4,0
Exemple N°1 (20 mg/kg)	39,3 \pm 2,1**	12,3 \pm 3,7
α -FMH (20 mg/kg) + Dérivé N°1 (2 mg/kg)	23,2 \pm 2,7*	28,4 \pm 4,0 (+96%)
+ Dérivé N°1 (10 mg/kg)	21,9 \pm 1,0*	29,7 \pm 3,2*** (+105%)
+ Dérivé N°1 (20 mg/kg)	26,4 \pm 1,4*	25,2 \pm 3,3 (+74%)
α -FMH (20 mg/kg) + Exemple N° 3 (20 mg/kg)	24,9 \pm 1,2*	26,7 \pm 3,2*** (+84%)

* P < 0,01 par rapport aux animaux traités par -FMH seul.

** P < 0,03 avec les animaux sans traitement.

*** P < 0,05 par rapport aux animaux traités par -FMH chaque groupe comprend 7—20 rats.

Les résultats de ces études mettent en évidence la faible toxicité, les intéressantes propriétés d'antagonistes des récepteurs H_3 de l'histamine et la faculté d'augmenter la vitesse de renouvellement de l'histamine cérébrale des dérivés de l'invention, propriétés qui en font les premiers composés de ce type utiles en médecine humaine et vétérinaire. Leurs applications thérapeutiques concernent notamment le système nerveux central et les organes périphériques dont les fonctions sont régulées par les récepteurs H_3 de l'histamine.

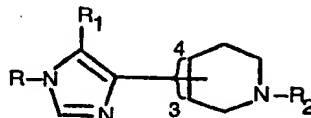
Le médicament de l'invention est administrable à l'homme par voie orale, perlinguale, nasale, rectale et parentérale, le principe actif étant associé à un excipient ou véhicule thérapeutique convenable.

Chaque dose unitaire avantageusement de 0,5 à 100 mg de principe actif, les doses administrables journellement pouvant varier de 0,5 à 200 mg de principe actif.

EP 0 197 840 B1

Revendications

1. Composés répondant à la formule générale

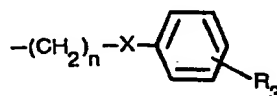


dans laquelle

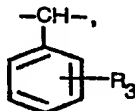
R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,

R représente un atome d'hydrogène ou le radical R₂, et

R₂ représente un groupe alkyle droit ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone; un groupe (benzimidazolonyl-1)-3 propyle; un groupe de formule

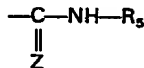


dans laquelle n est 0, 1, 2 ou 3, X est une liaison simple ou bien —O—, —S—, —NH—, —CO—, —CH=CH— ou



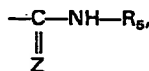
et

R₃ est H, CH₃, halogène, CN, CF₃, ou un groupe acyle —COR₄, R₄ étant un groupe alkyle droit ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou phényle pouvant porter un substituant CH₃ ou F; ou bien un groupe de formule



dans laquelle Z représente un atome O ou S ou un groupe divalent NH, N—CH₃ ou N—CN et R₅ représente un groupe alkyle droit ou ramifié de 1 à 8 atomes de carbone, cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone pouvant porter un substituant phényle, cycloalkyl (3 à 6 C)-alkyle (1 à 3 C linéaire ou ramifié), un groupe phényle pouvant porter un substituant CH₃, halogène ou CF₃, un groupe phényl-alkyle (1 à 3 C linéaire ou ramifié), un groupe naphthyle, adamantyle ou p-toluènesulfonyl, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1, dans laquelle R₂ représente un groupe de formule



ayant la même signification que dans la formule 1.

3. Composés selon la revendication 2, dans laquelle Z est O ou S ou un groupe NH.

4. Le (cyclohexylaminocarbonyl-1 pipéridinyl-4)-4 1H-imidazole.

5. Le (cyclohexylaminocarbonyl-1 pipéridinyl-4)-4 cyclohexylaminocarbonyl-1 1H-imidazole.

6. Le (cyclohexylaminocarbonyl-1 pipéridinyl-4)-4 1H-imidazole.

7. Le [(cyclopropylcarbonyl-4 phényl)-1 pipéridinyl-4]-4 1H-imidazole.

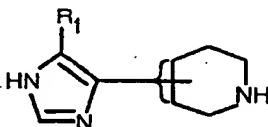
8. L'[(adamantyl-1 aminocarbonyl)-1 pipéridinyl-4]-4 1H-imidazole.

9. Le (m-fluorophénylaminocarbonyl-1 pipéridinyl-4)-4 1H-imidazole.

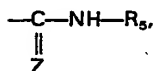
10. Le (α-méthylbenzylaminocarbonyl-1 pipéridinyl-4)-4 α-méthylbenzylaminocarbonyl-1 1H-imidazole.

EP 0 197 840 B1

11. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'imidazolyl-4)-4 pipéridine ou un de ses dérivés alkylés de formule



dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule I, soit avec un dérivé halogéné R'₂X', R'₂ ayant la même signification que R₂ sauf le groupe de formule

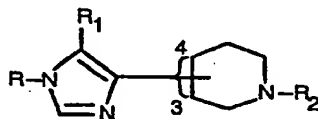


et X' désignant un halogène, soit, dans ce dernier cas, avec un dérivé de formule Z=C=N-R₅ dans laquelle Z et R₅ ont la même signification que dans la formule I, et le cas échéant, on effectue une décomposition partielle du dérivé disubstitué (I; R = R₂) ainsi préparé afin d'obtenir le dérivé monosubstitué correspondant (I; R = H).

12. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et un excipient ou véhicule thérapeutiquement compatible.

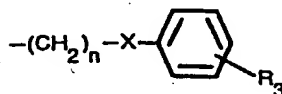
Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel

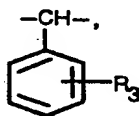


in der

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe,
R ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe R₂ und
R₂ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 3-(1-Benzimidazolonyl)-propyl-Gruppe; eine Gruppe der Formel

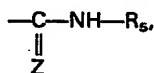


in der n 0, 1, 2 oder 3, X eine Einfachbindung oder eine Gruppe der Formeln -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CH=CH- oder



und

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, ein Halogenatom, eine CN-Gruppe, eine CF₃-Gruppe oder eine Acyl-COR₄-Gruppe, worin R₄ für eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe, die einen CH₃- oder F-Substituenten tragen kann, steht, darstellen; oder eine Gruppe der Formel

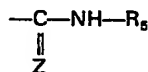


in der Z ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom oder eine zweiwertige Gruppe der Formeln NH, N-CH₂, der N-CN und R₅ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, die einen Phenyl-Substituenten aufweisen kann, eine Cycloalkyl-alkylgruppe (mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylrest und einer geradkettigen oder

EP 0 197 840 B1

verzweigten Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen), eine Phenylgruppe, die eine Methylgruppe, ein Halogenatom oder eine CF₃-Gruppe als Substituenten aufweisen kann, eine Phenyl-alkyl-Gruppe (mit einer geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen), eine Naphthylgruppe, eine Adamantylgruppe oder p-Toluolsulfonylgruppe darstellen, bedeuten, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

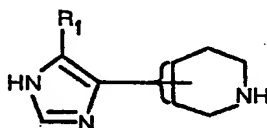
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R₂ eine Gruppe der Formel



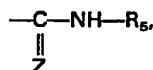
darstellt, welche die bezüglich der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen besitzt.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, worin Z ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine NH-Gruppe bedeutet.

4. 4-(1-Cyclohexylaminocarbothioyl-4-piperidiny)-1H-imidazol.
5. 4-(1-Cyclohexylaminocarbonyl-4-piperidiny)-1-cyclohexylaminocarbonyl-1H-imidazol.
6. 4-(1-Cyclohexylaminocarbonyl-4-piperidiny)-1H-imidazol.
7. 4-[1-(Cyclopropylcarbonyl-phenyl)-4-piperidiny]-1H-imidazol.
8. 4-[1-(1-Adamantyl-aminocarbothioyl)-4-piperidiny]-1H-imidazol.
9. 4-(1-m-Fluorphenylaminocarbonyl-4-piperidiny)-1H-imidazol.
10. 4α-(1α-Methylbenzylaminocarbonyl-4-piperidiny)-1-methylbenzylaminocarbonyl-1H-imidazol.
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(4-imidazolyl)-piperidin oder eines seiner alkylierten Derivate der Formel II



in der R₁ die bezüglich der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen besitzt, entweder mit einem Halogenderivat der Formel R'₂X', worin R'₂ die gleichen Bedeutungen besitzt wie die Gruppe R₂ mit Ausnahme der Gruppe der Formel

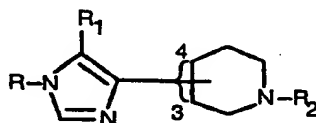


und X' ein Halogenatom darstellt, oder im letzteren Fall mit einem Derivat der Formel Z=C=N-R₅, in der Z und R₅ die bezüglich der Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt und gewünschtenfalls eine teilweise Zersetzung des in dieser Weise hergestellten disubstituierten Derivats (I; R = R₂) bewirkt, um das entsprechende monosubstituierte Derivat (I; R = H) zu bilden.

12. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und ein therapeutisch verträgliches Bindemittel oder Trägermaterial.

Claims

1. Compounds corresponding to the general formula

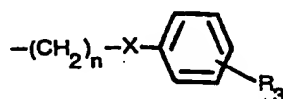


in which

R₁ denotes a hydrogen atom or ethyl group,

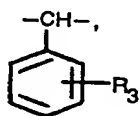
R denotes a hydrogen atom or the radical R₂, and

R₂ denotes a linear or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms; a 3-1(1-benzimidazolonyl)propyl group; a group of the formula



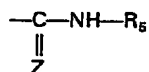
EP 0 197 840 B1

in which n is 0, 1, 2 or 3, x is a single bond or alternatively —O—, —S—, —NH—, —CO—, —CH=CH— or



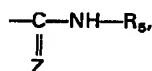
and

R₃ is H, CH₃, halogen, CN, CF₃ or an acyl group —COR₄, R₄ being a linear or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having 3 to 6 carbon atoms or a phenyl group which may have a CH₃ or F substituent; or alternatively a group of the formula



in which Z denotes an O or S atom or a divalent group NH, N—CH₃ or N—CN and R₅ denotes a linear or branched alkyl group having 1 to 8 carbon atoms, a cycloalkyl group having 3 to 6 carbon atoms which may have a phenyl substituent, a cycloalkyl group (3 to 6 C), an alkyl group (1 to 3 C, linear or branched), a phenyl group which may have a CH₃, halogen or CF₃ substituent, a phenylalkyl group (1 to 3 C, linear or branched) a naphthyl, adamantyl or p-toluenesulphonyl group, as well as the pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. Compounds according to Claim 1, in which R₂ denotes a group of formula



having the same meaning as in the formula I.

3. Compounds according to Claim 2, in which Z is O or S or an NH group.

4. 4-(1-cyclohexylaminothiocarbonyl-4-piperidyl)-1H-imidazole.

5. 4-(1-cyclohexylaminocarbonyl-4-piperidyl)-1-cyclohexylaminocarbonyl-1H-imidazole.

6. 4-(1-cyclohexylaminocarbonyl-4-piperidyl)-1H-imidazole.

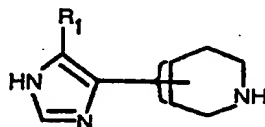
7. 4-[1-(4-cyclopropylcarbonylphenyl)-4-piperidyl]-1H-imidazole.

8. 4-[1-(1-adamantylaminothiocarbonyl)-4-piperidyl]-1H-imidazole.

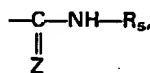
9. 4-[1-(m-fluorophenylaminocarbonyl)-4-piperidyl]-1H-imidazole.

10. 4-[1-(α-methylbenzylaminocarbonyl)-4-piperidyl]-1-(α-methylbenzylaminocarbonyl)-1H-imidazole.

11. Process for preparing the compounds according to Claim 1, characterised in that 4-(4-imidazolyl)piperidine or an alkyl derivative thereof of formula



in which R¹ has the same meaning as in the formula 1, is reacted either with a halogenated derivative R'₂X', R'₂ having the same meaning as R₂ except for the group of formula



and X' denoting a halogen, or, in this latter case, with a derivative of formula Z=C=N—R₆ in which Z and R₆ have the same meaning as in the formula 1, and, where appropriate, the disubstituted derivative (I; R = R₂) thereby prepared is partially decomposed to obtain the corresponding monosubstituted derivative (I; R = H).

12. Pharmaceutical composition containing a compound according to any one of Claims 1 to 10 and a therapeutically compatible excipient or vehicle.